

10/553256

JCCS Rec'd PCT/PTO 11 OCT 2005

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re the Application of

Yoshihisa NAITO et al

Attn: Applications

Serial No.: To be assigned - U.S. National Stage Application of
International Application PCT/JP2005/002959

Filed: October 11, 2005

For: METHOD OF PREVENTING, CURING, AND/OR TREATING HYPOCALCEMIA OF A
DOMESTIC MAMMAL

CONFIRMATION CLAIM FOR PRIORITY

Commissioner of Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Sir:

The benefit of the filing date of the following foreign application filed in the following foreign country and priority provided in the 35 USC §119 have been claimed for the above-identified application:

Japanese Patent Application No. 2004-41202, filed February 18, 2004.

A copy of the priority document was filed in the International Stage (PCT).

It is requested that the file of this application be marked to indicate that the requirements of 35 USC §119 have been fulfilled and that the Patent and Trademark Office kindly acknowledge receipt of these papers.

TPP:mat
Attorney Docket No.: TPP 31784

Respectfully submitted,



Thomas P. Pavelko
Registration No. 31,689

STEVENS, DAVIS, MILLER & MOSHER, L.L.P.
1615 L Street, N.W., Suite 850
Washington, D.C. 20036
Telephone: (202) 785-0100
Facsimile: (202) 408-5200 or (202) 408-5088
Date: October 11, 2005

17.2.2005

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2004年 2月 18日

REC'D 10 MAR 2005

出願番号
Application Number: 特願 2004-041202
[ST. 10/C]: [JP 2004-041202]

WIPO PCT

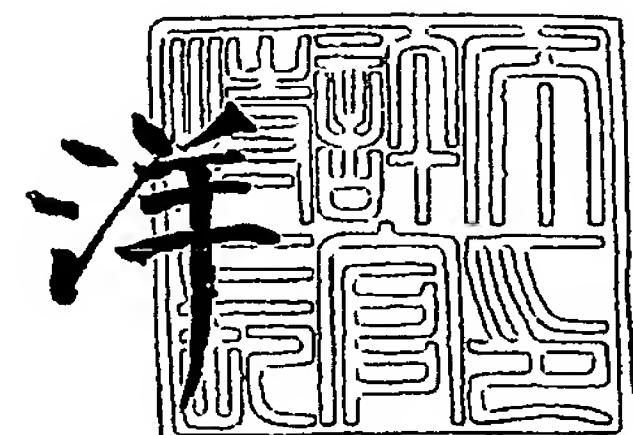
出願人
Applicant(s): メルシャン株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年12月 6日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川



【書類名】 特許願
【整理番号】 MEP4862
【提出日】 平成16年 2月18日
【あて先】 特許庁長官 今井 康夫 殿
【国際特許分類】 A61D 7/00
 A61K 31/59

【発明者】
 【住所又は居所】 岩手県大船渡市三陸町越喜来字肥の田 24-11
 【氏名】 内藤 善久

【発明者】
 【住所又は居所】 北海道帯広市西16条南6丁目19-9 ファミール166 20
 【氏名】 山岸 則夫

【発明者】
 【住所又は居所】 北海道旭川市西御料2条1丁目8番13号
 【氏名】 大倉 徳太

【特許出願人】
 【識別番号】 000001915
 【住所又は居所】 東京都中央区京橋1丁目5番8号
 【氏名又は名称】 メルシャン株式会社
 【代表者】 岡部 有治

【代理人】
 【識別番号】 100081086
 【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階
 【弁理士】 大家 邦久
 【氏名又は名称】
 【電話番号】 03(3669)7714

【代理人】
 【識別番号】 100117732
 【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階
 【弁理士】 小澤 信彦
 【氏名又は名称】
 【電話番号】 03(3669)7714

【代理人】
 【識別番号】 100121050
 【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階
 【弁理士】 林 篤史
 【氏名又は名称】
 【電話番号】 03(3669)7714

【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 043731
 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1

特願 2004-041202

ページ： 2/E

【包括委任状番号】 9712706

出証特 2004-3111494

【書類名】特許請求の範囲**【請求項 1】**

ビタミンD誘導体を家畜哺乳動物に経膣投与することを特徴とする低カルシウム血症の予防方法。

【請求項 2】

家畜哺乳動物が牛である請求項1記載の低カルシウム血症の予防方法。

【請求項 3】

ビタミンD誘導体を含む膣内挿入物を膣腔へ投与する請求項1または請求項2記載の低カルシウム血症の予防方法。

【請求項 4】

膣内投与されたビタミンD誘導体が家畜哺乳動物の膣腔で吸収されその体内でカルシウム濃度を上げることにより疾病を予防する請求項1乃至3のいずれか1項に記載の低カルシウム血症の予防方法。

【請求項 5】

ビタミンD誘導体が、 1α -ヒドロキシビタミンD₃または $1,25$ -ジヒドロキシビタミンD₃である請求項1乃至4のいずれか1項に記載の低カルシウム血症の予防方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】家畜哺乳動物の低カルシウム血症の予防方法

【技術分野】

【0001】

本発明は家畜動物の低カルシウム血症の予防方法に関する。さらに詳しく言えば、本発明は家畜哺乳動物にビタミンD誘導体を経膣投与してその低カルシウム血症を予防する方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

乳牛における分娩性低カルシウム血症に対する予防法の一つとして一般的にビタミンD₃（以下、VD₃と略記することがある）が使用されている。

VD₃は、肝臓において25-ヒドロキシビタミンD₃へ代謝され、腎臓においてさらに1, 25-ジヒドロキシビタミンD₃（以下、1, 25-(OH)₂D₃と略記することがある）へ代謝される。

カルシウム代謝を調節するVD₃代謝物の中でも生理学的に最も活性な1, 25-(OH)₂D₃を乳牛へ投与し低カルシウム血症を予防する方法も試みられている（特開昭61-233620号公報；特許文献1およびGast et al., J. Dairy Sci. 62巻: 1009~1013頁, 1979年；非特許文献1参照）。

【0003】

薬物の投与を膣を経由して行うことは、古代エジプト時代から知られている。前世紀には、ヒトと動物でエストロジェン、プロジェステロン、プロスタグランジン、抗生物質、ノノキシノール9、メタゾン、無機化合物などの多くの物質の膣からの吸収が確認されている。

近年、牛において発情周期の調節のためにプロジェステロンを含んだ膣内挿入物が広く用いられている（特表平2001-523515号公報；特許文献2およびJ. Dairy Sci. 70巻: 2162~2167頁, 1987年；非特許文献2参照）。

【0004】

1, 25-(OH)₂D₃は、乳牛の分娩性低カルシウム血症の予防のために、静脈、筋肉および経口投与法で用いられてきたが、その膣内投与の有効性について知見は得られていない。

【0005】

【特許文献1】特開昭61-233620号公報

【特許文献2】特表平2001-523515号公報

【非特許文献1】Gast et al., J. Dairy Sci. 62巻: 1009-1013頁, 1979年

【非特許文献2】Tjondronegoro et al., J. Dairy Sci. 70巻: 2162-2167頁, 1987年

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の課題は、家畜哺乳動物にビタミンD誘導体を経膣投与することにより、家畜哺乳動物の低カルシウム血症、特に牛の死亡および廃用の主要原因の一つである分娩時起立不能症等の疾病を容易に予防する方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、脂溶性ビタミンであるビタミンD、AおよびE類を牛に経膣投与しその吸収性について鋭意研究した結果、これら脂溶性ビタミン類の吸収性は一般に低いが、特定のビタミンD誘導体のみが良好に膣から容易に吸収され低カルシウム血症の疾患の予防に有効であるとの知見を得て本発明を完成した。

【0008】

すなわち、本発明は、家畜哺乳動物にビタミンD誘導体を経膣投与することにより家畜哺乳動物、例えば牛、馬、羊、山羊、豚、犬、猫の低カルシウム血症の疾患（特に牛の起

立不能症等) の予防に有用な、下記 1~5 のビタミン D 誘導体の投与方法を提供するものである。

【0009】

1. ビタミン D 誘導体を家畜哺乳動物に経膣投与し低カルシウム血症の疾病を予防するビタミン D 誘導体の投与方法。
2. 家畜哺乳動物が牛である、前記 1 記載のビタミン D 誘導体の投与方法。
3. ビタミン D 誘導体を含む膣内挿入物を用いて膣腔への投与する、前記 1 または前記 2 記載のビタミン D 誘導体の投与方法。
4. 膣内投与されたビタミン D 誘導体が家畜哺乳動物の膣腔で吸収されその体内でカルシウム濃度をあげて低カルシウム血症を予防する、前記 1 乃至 3 のいずれか 1 に記載のビタミン D 誘導体の投与方法。
5. ビタミン D 誘導体が 1α -ヒドロキシビタミン D₃ または $1, 25$ -ジヒドロキシビタミン D₃ である前記 1 乃至 4 のいずれか 1 に記載の低カルシウム血症の予防方法。

【発明の効果】

【0010】

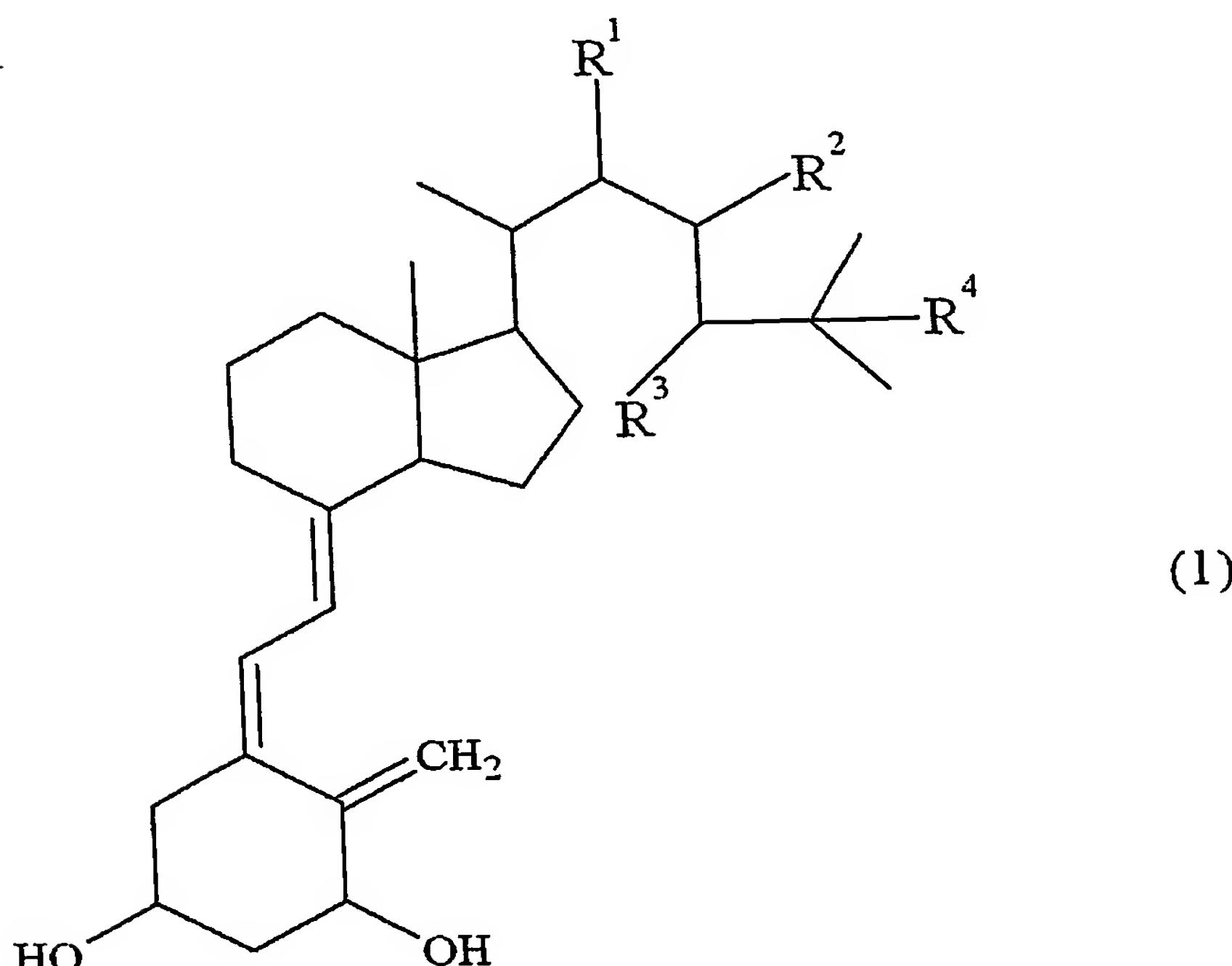
ビタミン D 誘導体を家畜哺乳動物に経膣投与する本発明の方法によれば、第 1 に、医療器具を必要とせず投与が簡単であること、第 2 に、肝臓における初回通過効果を受けず膣器具からの物質の吸収が効率良く起ること、第 3 に、デリバリータイプが豊富でジェル、タブレット、マイクロスフェア、C I D R (controlled internal drug release: 一種のタンポン形式)などの形態を投与に利用できること、第 4 に、血液供給がよく発達した組織により構成された膣を利用するため速やかに吸収されることから、家畜哺乳動物、特に牛の低カルシウム血症による起立不能症等の疾病の予防が容易に行える。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

本発明で、家畜哺乳動物の膣腔に投与するビタミン D 誘導体としては、下記一般式 (1)

【化1】



(式中、R¹ および R² はそれぞれ水素原子を表わすか、または R¹ と R² とは一緒になって二重結合を形成していてもよく、R³ は水素原子またはメチル基を表わし、R⁴ は水素原子またはヒドロキシル基を表わす。) で示されるビタミン D 誘導体が挙げられる。

【0012】

上記一般式(1)で示されるビタミンD誘導体の具体例としては、R¹とR²とが一緒に二重結合を形成しR³がメチル基を表わすカルシフェロール誘導体(ビタミンD₂誘導体)、R¹、R²およびR³がそれぞれ水素原子を表わすコレカルシフェロール誘導体(ビタミンD₃誘導体)が挙げられる。

これらビタミンD₂誘導体およびビタミンD₃誘導体の中でも、1 α -ヒドロキシビタミンD誘導体および/または1, 25-ジヒドロキシビタミンD誘導体が好ましく、その代表例として、1 α -ヒドロキシビタミンD₂、1 α -ヒドロキシビタミンD₃、1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃が挙げられる。

【0013】

膣腔への投与は、ビタミンD誘導体を含んだ膣内挿入物を用いて行われる。膣内挿入物の形態(デリバリータイプ)としては一般に用いられている、ジェル、タブレット、マイクロスフェア、CIDRなどを利用することができる。

【0014】

ビタミンD誘導体の膣粘膜からの吸収は、膣腔に投与したビタミンD誘導体と数種のミネラル(Ca、iPおよびMg)の変化を観察することにより確認することができる。例えば牛の膣腔に、エタノールの溶解した1, 25-(OH)₂D₃を体重1kgあたり1μg程度の割合で膣内に投与し、エタノールを投与した対照と比較することにより確認できる。

【0015】

1, 25-(OH)₂D₃を投与した牛は、血漿1, 25-(OH)₂D₃値が変動し、血漿Ca値、血漿iP値、血漿Mg値が変動する。その血漿1, 25-(OH)₂D₃値の変動を観測することにより、1, 25-(OH)₂D₃の吸収を確認することができる。

【実施例】

【0016】

以下、実施例及び比較例を挙げて本発明を更に説明するが、本発明はこれらによってなんら限定されるものではない。

実施例1

1 α -ヒドロキシビタミンD₃を牛の膣腔に投与し血液生化学的変化を観察した。

【0017】

供試動物として、下記ホルスタイン種乳牛2頭(Cow A及びCow B)を使用した。試験期間中、屋外パドックにて乾草の自由採食(自由飲水)・配合飼料2kg/日(DM中TDN64.1%，CP13.6%，Ca0.2%，Mg0.09%，K1.39%)として飼い養った。

Cow A: 2歳11ヶ月齢、雌、1産、卵巣摘出済み、560kg

Cow B: 2歳10ヶ月齢、雌、1産、卵巣摘出済み、580kg

【0018】

下記の供試薬剤を用いた。

1 α -ヒドロキシビタミンD₃(1 α -VD₃; 日清ファルマ製、粉体)

【0019】

試験内容およびスケジュールは下記のとおりとした。

1. 対照試験: 20%エタノール4mL膣内投与(1週間)

2. 1 α -VD₃試験: 1 α -VD₃1μg/kgを20%エタノール4mLに溶解して膣内投与(2週間)

【0020】

下記の方法で膣内投与した。

供試牛を予め排尿させ、氷水上にて上記試薬を調製後、10mLプラスチック・シリングにて膣内深部に投与し、直ちに瞬間接着剤にて外陰部皮膚を閉鎖した。

【0021】

各試験における採血時間は、投与直前(0hr)と投与後0.5、1、2、3、6、12、24、48、72時間(hrs)とした。

【0022】

下記の項目について血液生化学的検査を行った。

対照試験：1, 25-ジヒドロキシビタミンD₃ [1, 25-(OH)₂D₃]、カルシウム(Ca)、無機リン(iP)、マグネシウム(Mg)。

1_α-VD₃試験：1, 25-(OH)₂D₃、Ca、iP、Mg。

【0023】

得られたデータの解析は、供試牛ごとに1_α-VD₃試験の各血液生化学的検査成績を得られたデータの解析は、供試牛ごとに1_α-VD₃試験の各血液生化学的検査成績を対照試験の成績と比較し、各薬剤の膣内吸収の有無を検討することにより行った。

【0024】

上記方法により1_α-VD₃の膣内投与による血中1, 25-(OH)₂D₃、Ca、iPおよびMg濃度の推移を観測した。1_α-VD₃を膣内投与した場合における濃度推移の観測成績を図1～図4に示す。

【0025】

本実施例1の成績と下記比較例1の成績を比較考察すると、1_α-VD₃の膣内投与では、1_α-VD₃は膣壁より体内に吸収され、1, 25-(OH)₂D₃へ速やかに変換されることによりCa代謝に影響を与えることが分かる。

下記比較例1のビタミンA、ビタミンD₃、ビタミンEの膣内投与では、投与した薬剤が膣壁から吸収された証拠は確認されなかった。

【0026】

比較例1

供試薬剤、試験内容および血液生化学的検査項目を下記(1)～(3)に記載のとおりとした以外は実施例1と同様にして、ビタミンA、ビタミンD₃、ビタミンEを牛の膣腔に投与し、投与後の血液生化学的な変化を観測した。

【0027】

(1) 供試薬剤

ビタミンA (Vit A; 薬剤製造用原体、液体)、
ビタミンD₃ (Vit D₃; 薬剤製造用原体、液体)、
ビタミンE (Vit E; 薬剤製造用原体、液体)。

【0028】

(2) 試験内容

Vit AD₃E試験：1頭当たりVit A (1000万IU) + Vit D₃ (500万IU) + Vit E (920IU) を20%エタノールにて8mLにメスアップして膣内投与。

【0029】

(3) 血液生化学的検査項目

対照試験：Vit A, 25-ヒドロキシビタミンD₃ (25-OHD₃)、Vit E、カルシウム(Ca)、無機リン(iP)、マグネシウム(Mg)。

Vit AD₃E試験：Vit A、25-OHD₃、Vit E。

【0030】

得られたデータの解析は、供試牛ごとにVit AD₃E試験の各血液生化学的検査成績を対照試験の成績と比較し、各薬剤の膣内吸収の有無を検討することにより行った。

【0031】

上記方法によりVit AD₃Eの膣内投与による血中Vit A, 25-OHD₃およびVit E濃度の推移を観測した。Vit AD₃Eを膣内投与した場合における濃度推移の観測成績を図5～図7に示す。

【0032】

本比較例1の成績と前記実施例1の成績を比較考察すると、実施例1の1_α-VD₃の膣内投与では、1_α-VD₃は膣壁より体内に吸収され、1, 25-(OH)₂D₃へ速やかに変換されることによりCa代謝に影響を与えることが分かるが、比較例1のVit A D₃Eの膣内投与では、投与薬剤が膣壁から吸収された証拠は確認されなかった。

【0033】

実施例2

牛の臍腔に投与した $1,25-(OH)_2D_3$ の臍吸収を確認するために、 $1,25-(OH)_2D_3$ を雌牛の臍内に投与した後の $1,25-(OH)_2D_3$ とミネラルの血液生化学的な変化を観測した。

【0034】

臨床的に健康な6頭のホルスタイン種雌牛（3～6ヶ月齢、体重97～118kg）を同じ囲いの中で、ミネラル摂取量が日量Ca21g、P13g、Mg4gでNRC（National Research Council）の要求量を満たす飼料（乾物としてイネ科牧草1.56kg、配合飼料0.55kg、アルファルファヘイキューブ1.44kg）を毎日与えて、水は自由飲水として飼い、少なくとも1週間飼い馴らした。

【0035】

5頭の雌牛各々に、体重1kgあたり $1\mu g$ の $1,25-(OH)_2D_3$ （メルシャン株式会社製の結晶を99%エタノールにて $1mg/mL$ の濃度になるように溶解し、使用直前まで-20℃にて冷凍保存したもの）を臍内投与した。

【0036】

臍内投与は、14ゲージ64mm長の注射用留置針の外套（Surflo, Terumo Co. Ltd., Tokyo）とプラスチックポンプ（Top Plastic Syringe, Top Surgical Taiwan Corporation, Taiwan）を用いて行った。

他の1頭の雌牛には、対照として99%エタノール3.0mLを投与した。

【0037】

ヘパリン加血液サンプルは、投与直前（0hr）と投与後2、6、12、24、48、72および96時間に頸静脈から採取した。

【0038】

血漿 $1,25-(OH)_2D_3$ 濃度の測定は放射免疫キット（1,25-(OH)₂D RIA kit, ImmunoDiagnostic Systems Limited, UK）を用いて行った。

血漿Ca濃度の測定はO-CPC法により、無機リン（iP）の測定はモリブデン法により、マグネシウム（Mg）の測定はキシリデール法によりそれぞれ行った。

【0039】

血液生化学値は、平均値±標準偏差として表現した。 $1,25-(OH)_2D_3$ 臍内投与の効果をみるために反復測定分散分析を用い、効果が有意であった場合には0時の値と投与後のそれぞれの値をDunnett's多重比較により検定した。有意差は、 $P<0.05$ とした。

【0040】

$1,25-(OH)_2D_3$ を臍内投与した雌牛において、血漿 $1,25-(OH)_2D_3$ 、iCa、iPおよびMg濃度に有意な変化が認められたが、これら変動する血漿濃度は、iPを除いてエタノール投与による影響を受けなかった（図8および図9）。

【0041】

図8から明らかなように、 $1,25-(OH)_2D_3$ を臍内投与した雌牛における血漿 $1,25-(OH)_2D_3$ 濃度の値は、0時の値に比べ有意（b） $P<0.01$ ）な変化が認められる。

【0042】

また、図9から明らかなように、 $1,25-(OH)_2D_3$ を臍内投与した雌牛における血漿ミネラル（Ca, iPおよびMg）濃度の値は、0時の値に比べ有意（a） $P<0.05$, b) $P<0.01$ ）な変化が認められる。

【0043】

血漿 $1,25-(OH)_2D_3$ は、投与前（0時間）に $88.3\pm20.3\text{pg/mL}$ であったものが $1,25-(OH)_2D_3$ を投与後6時間には $1967.4\pm1139.6\text{pg/mL}$ へと有意（ $P<0.01$ ）に増加して高まり、その後低下した。

【0044】

$1,25-(OH)_2D_3$ 投与雌牛の血漿Ca濃度は、投与前値（ $10.4\pm0.4\text{mg/dL}$ ）に比べ投与後12～72時間で有意（ $P<0.01$ ）に高く、24時間には最高値（11.96）

$\pm 0.7 \text{mg/dL}$ を示した。

【0045】

1, 25-(OH)₂D₃を投与した雌牛において観察された血漿iP濃度の変動は、エタノール投与を受けた1頭のものと同様であった。

血漿iP値は、0時の値 ($7.3 \pm 0.5 \text{mg/dL}$) と比較すると 1, 25-(OH)₂D₃投与後6時間 ($8.1 \pm 0.8 \text{mg/dL}$; $P < 0.05$) と 24~96時間 ($9.1 \pm 0.7 \sim 8.6 \pm 0.6 \text{mg/dL}$; $P < 0.01$) で有意に高かった。

【0046】

血漿Mg値は、0時の値 ($2.1 \pm 0.1 \text{mg/dL}$) と比較すると、1, 25-(OH)₂D₃投与後24および48時間 (1.8 ± 0.1 および $1.8 \pm 0.1 \text{mg/dL}$) で有意 ($P < 0.01$) に低かった。

【0047】

本結果では、1, 25-(OH)₂D₃投与2時間の雌牛にのみ血漿1, 25-(OH)₂D₃の急激な増加と高まりが観察された。

これにより、牛の臍壁からの1, 25-(OH)₂D₃の吸収が確認された。

【0048】

なお、上記血漿1, 25-(OH)₂D₃濃度変動の様子は、非泌乳、非妊娠の成牛に1, 25-(OH)₂D₃を筋注して観察した結果と類似している。また、1, 25-(OH)₂D₃の主な生理作用は、血漿CaおよびiP濃度を腸管からの吸収により増加させ高めることであるが、1, 25-(OH)₂D₃を臍内投与した育成雌牛における本結果は、1, 25-(OH)₂D₃の静注により血漿中のCaおよびiP値が高いレベルに導かれるのに類似している。

【0049】

しかしながら、本実験結果ではエタノールを投与した育成雌牛に血漿iP濃度の初期の低下とその後の上昇がみられた。

ウサギを用いた血漿iP値の同様な二相性の変化では、低リン血症はエタノールがエタノールデヒドロゲナーゼによって触媒される代謝過程のために初期におこり、高リン血症はその後にエタノールの代謝物であるアセトアルデヒドによって誘導されていると考えられている。

それ故に、本実験の血漿iP濃度の変化から1, 25-(OH)₂D₃ばかりでなくエタノールもまた牛の臍壁を通して吸収されると考えられる。

【0050】

成牛に1, 25-(OH)₂D₃を筋注した後あるいは臍内に投与した後の低Mg血症の原因は明らかではないが、1, 25-(OH)₂D₃は尿細管のMg再吸収を低下させることによってMgの腎排泄の増加を起こすことによると考えられる。

【0051】

牛の臍上皮の厚さは、卵巣ホルモンの分泌に応答して変化すると考えられている。本実施例で用いた育成雌牛は、春機発動に達していない。それ故に、1, 25-(OH)₂D₃の臍からの吸収は臍上皮の厚みの変化が無く、薄いので成牛におけるよりも安定していると考えられる。しかしながら、本実験結果は分娩性低Ca血症の予防に1, 25-(OH)₂D₃の臍内投与が充分可能であることを示している。

【図面の簡単な説明】

【0052】

【図1】図1は、実施例1における 1α -VD₃の臍内投与による各供試牛(Cow A, Cow B)ごとの血中1, 25-ジヒドロキシビタミンD₃(1, 25-(OH)₂D₃)濃度の経時的な推移を示す。

【図2】図2は、実施例1における 1α -VD₃の臍内投与による各供試牛(Cow A, Cow B)ごとの血中カルシウム(Ca)濃度の経時的な推移を示す。

【図3】図3は、実施例1における 1α -VD₃の臍内投与による各供試牛(Cow A, Cow B)ごとの血中無機リン(iP)濃度の経時的な推移を示す。

【図4】図4は、実施例1における 1α -VD₃の臍内投与による各供試牛(Cow A, Cow B)ごとの血中マグネシウム(Mg)濃度の経時的な推移を示す。

【図5】図5は、比較例1におけるVitAD₃Eの臍内投与による各供試牛(Cow A, Cow B)ごとの血中ビタミンA(Vit A)濃度の経時的な推移を示す。

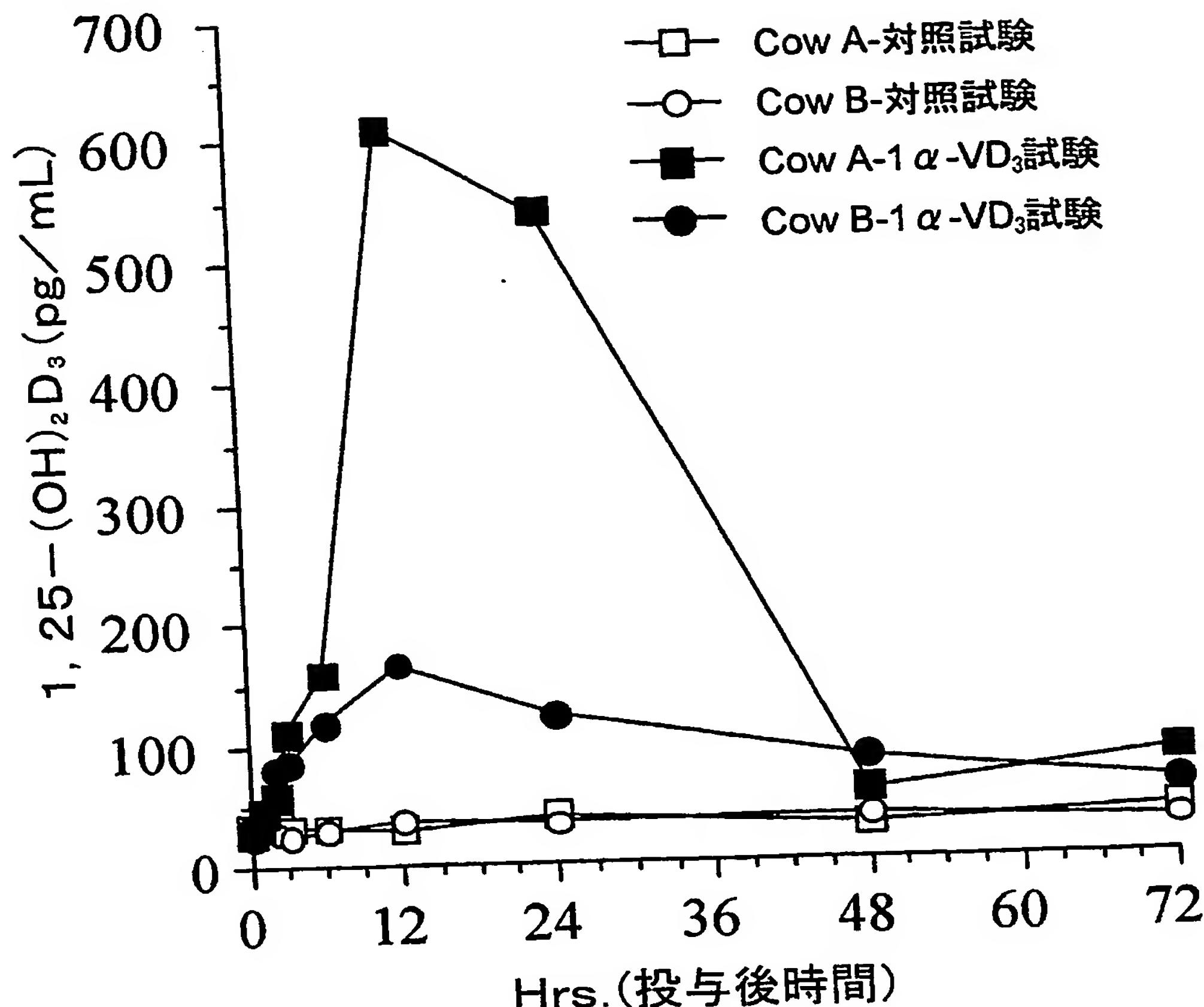
【図6】図6は、比較例1におけるVitAD₃Eの臍内投与による各供試牛(Cow A, Cow B)ごとの血中ビタミンE(Vit E)濃度の経時的な推移を示す。

【図7】図7は、比較例1におけるVitAD₃Eの臍内投与による各供試牛(Cow A, Cow B)ごとの血中25-ヒドロキシビタミンD₃(25-OHD₃)濃度の経時的な推移を示す。

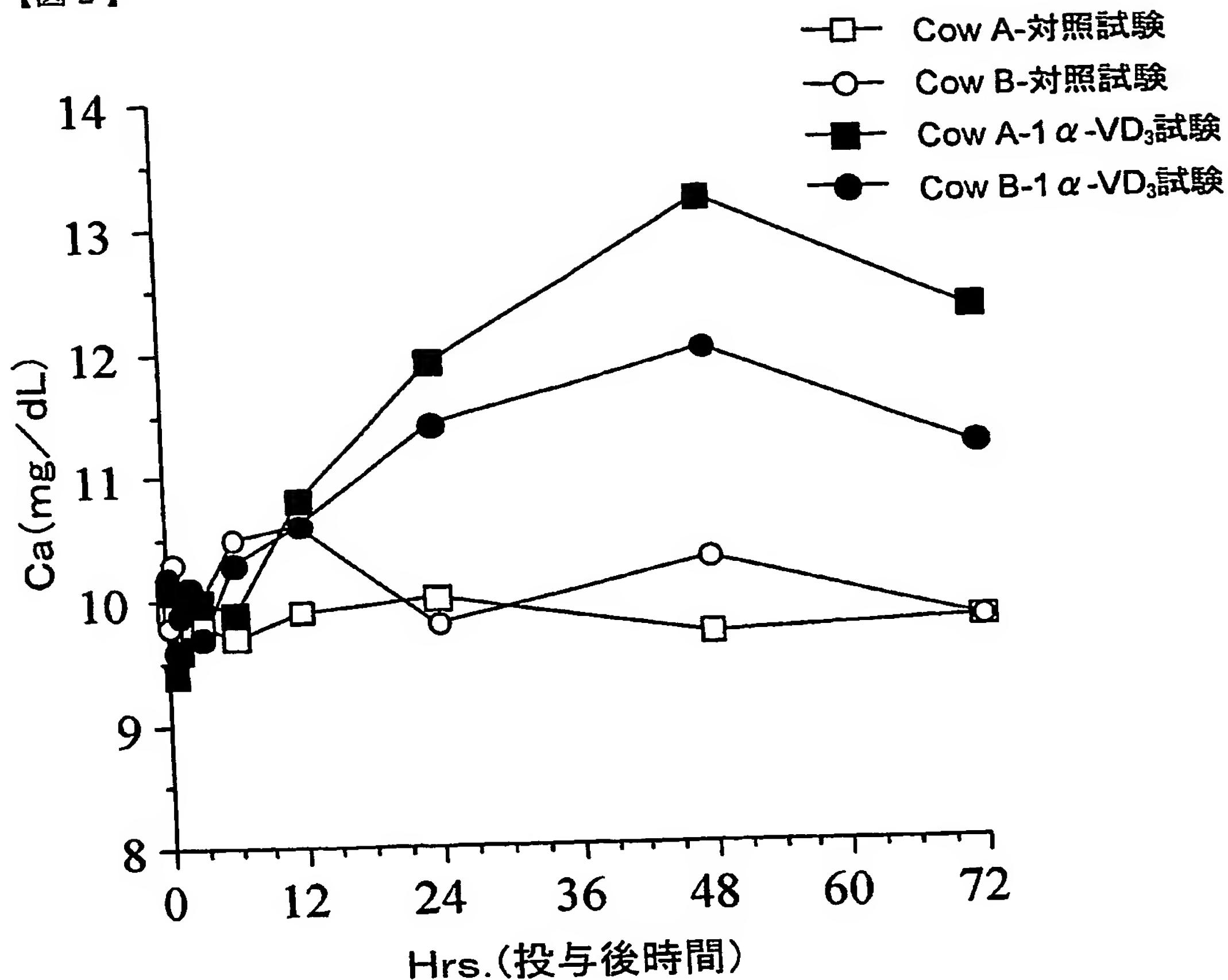
【図8】図8は、実施例2において外因性の $1,25-(OH)_2D_3$ (n=5;●)およびエタノール(n=1;■)を臍内に投与された育成雌牛における血漿 $1,25-(OH)_2D_3$ 濃度の経時的变化を示す。

【図9】図9は、実施例2において外因性の $1,25-(OH)_2D_3$ (n=5;●)およびエタノール(n=1;■)を臍内に投与された育成雌牛における血漿ミネラル(Ca, iPおよびMg)濃度の経時的变化を示す。

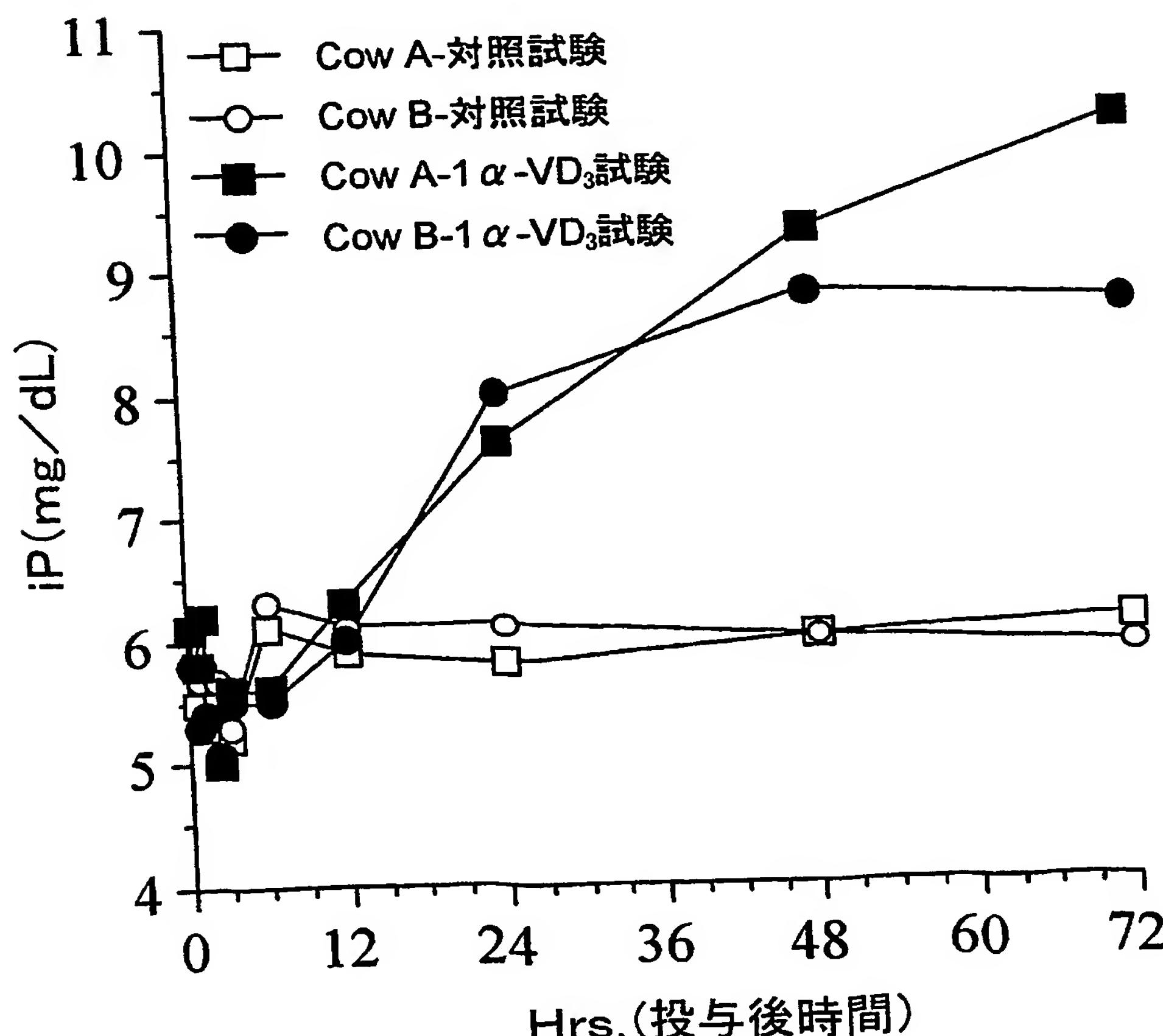
【書類名】図面
【図 1】



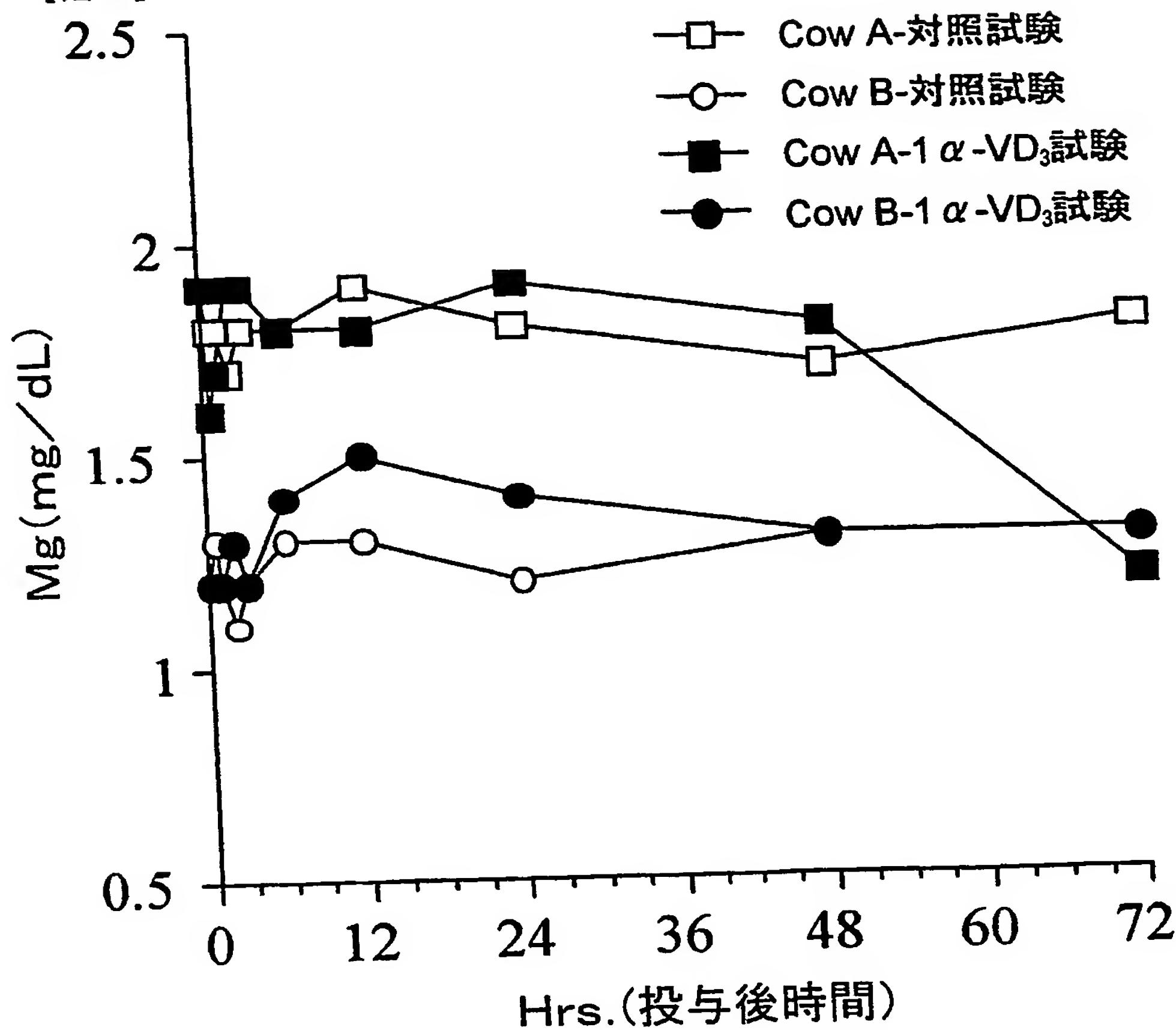
【図2】



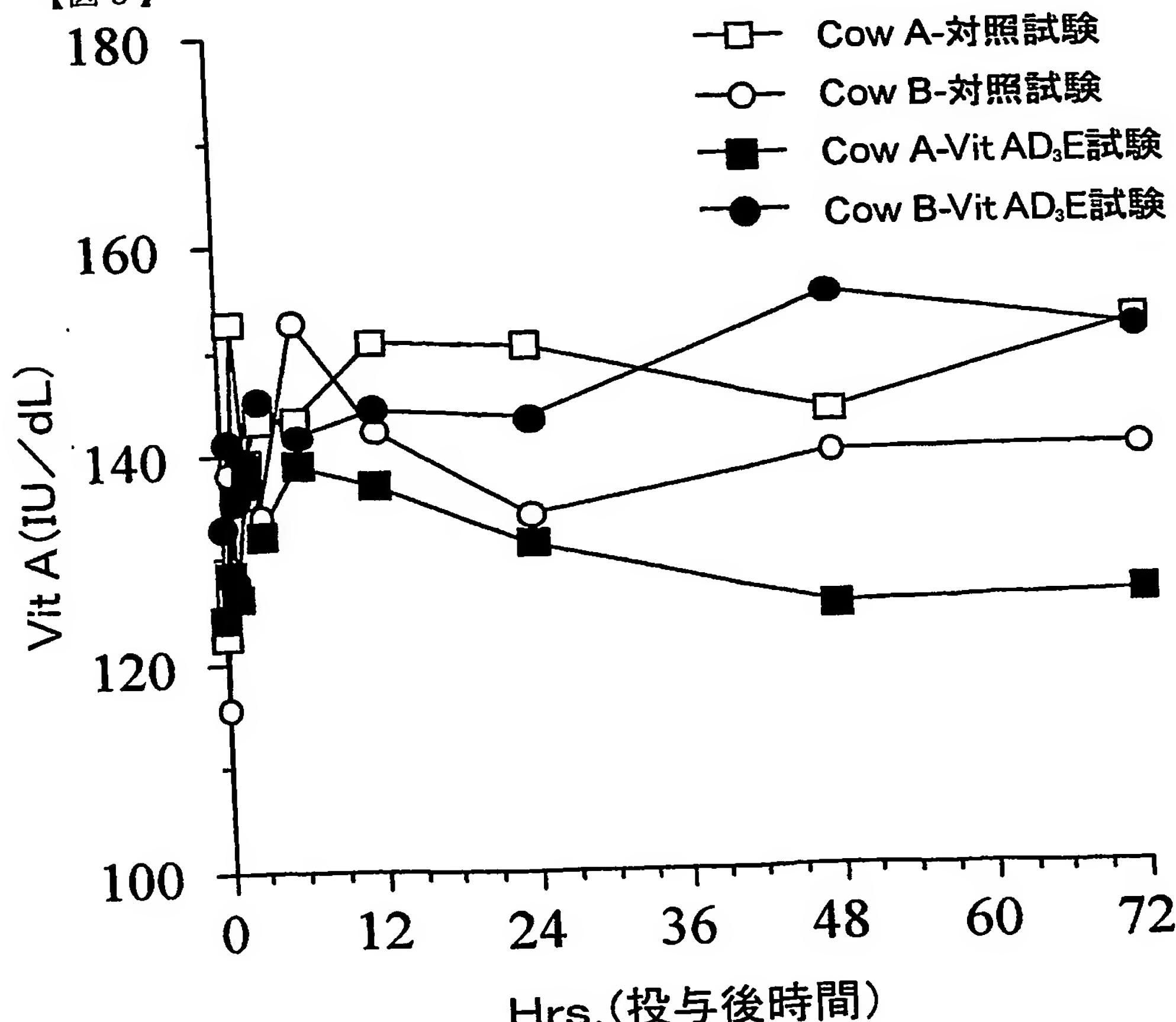
【図3】



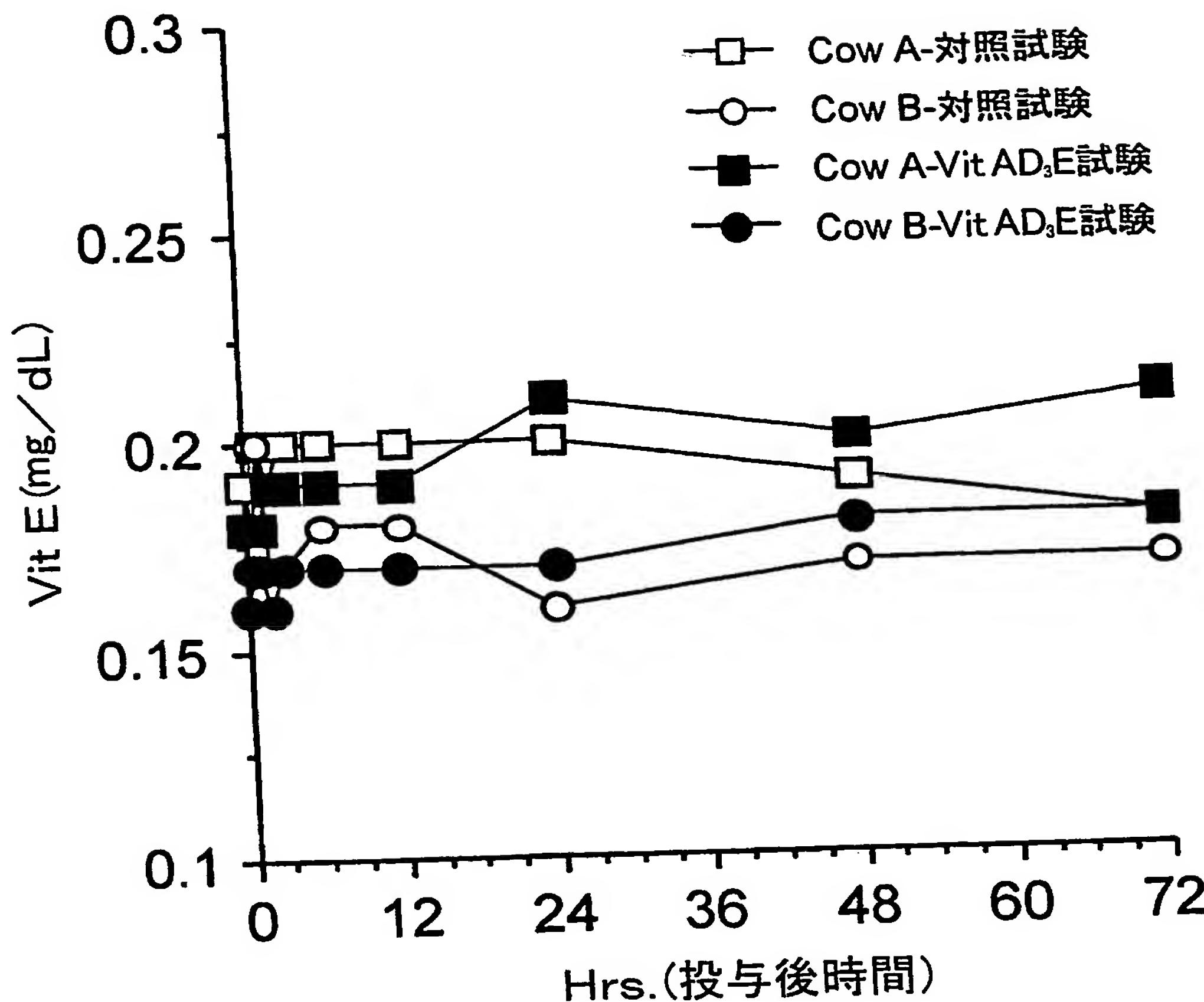
【図4】



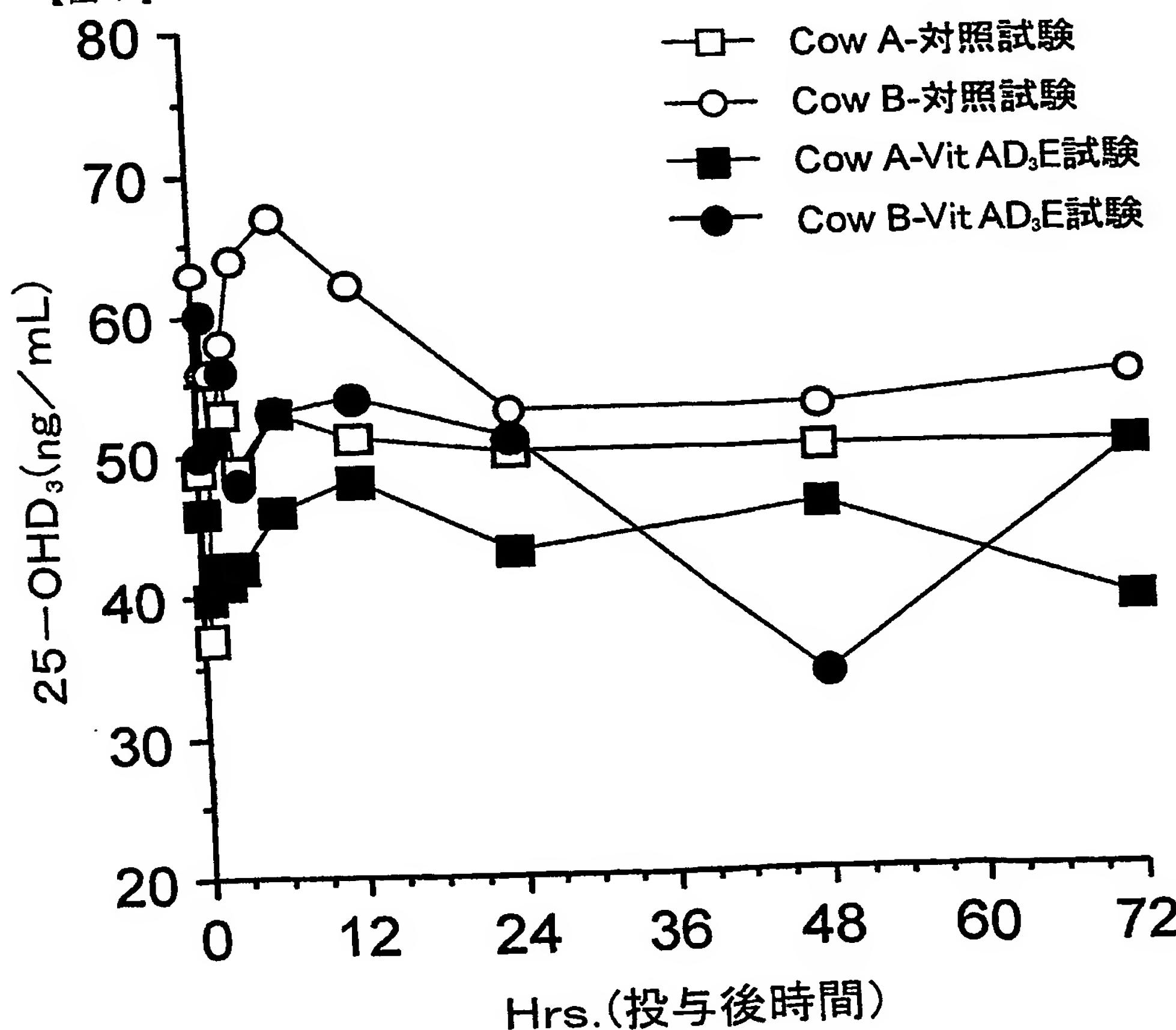
【図5】



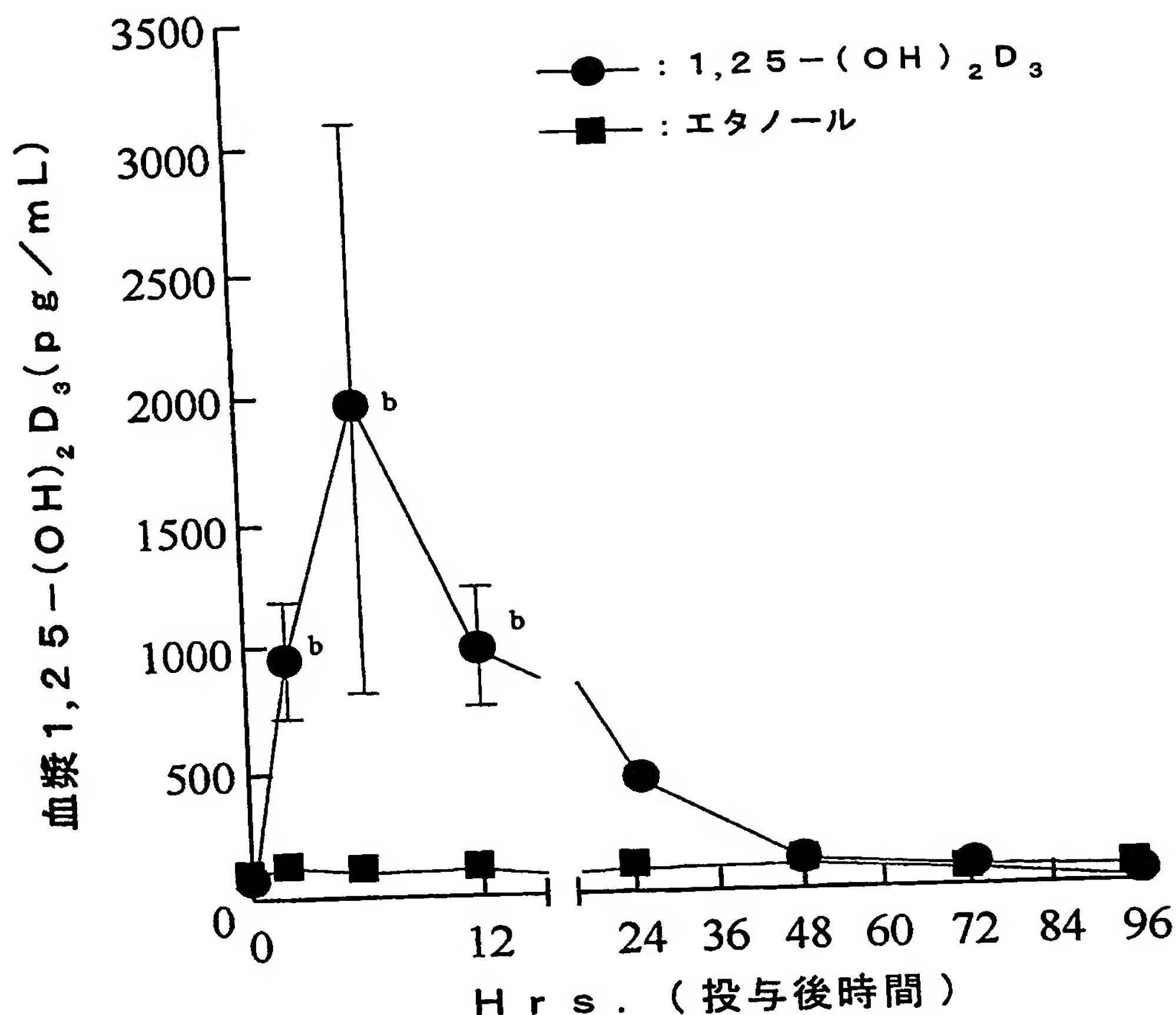
【図6】



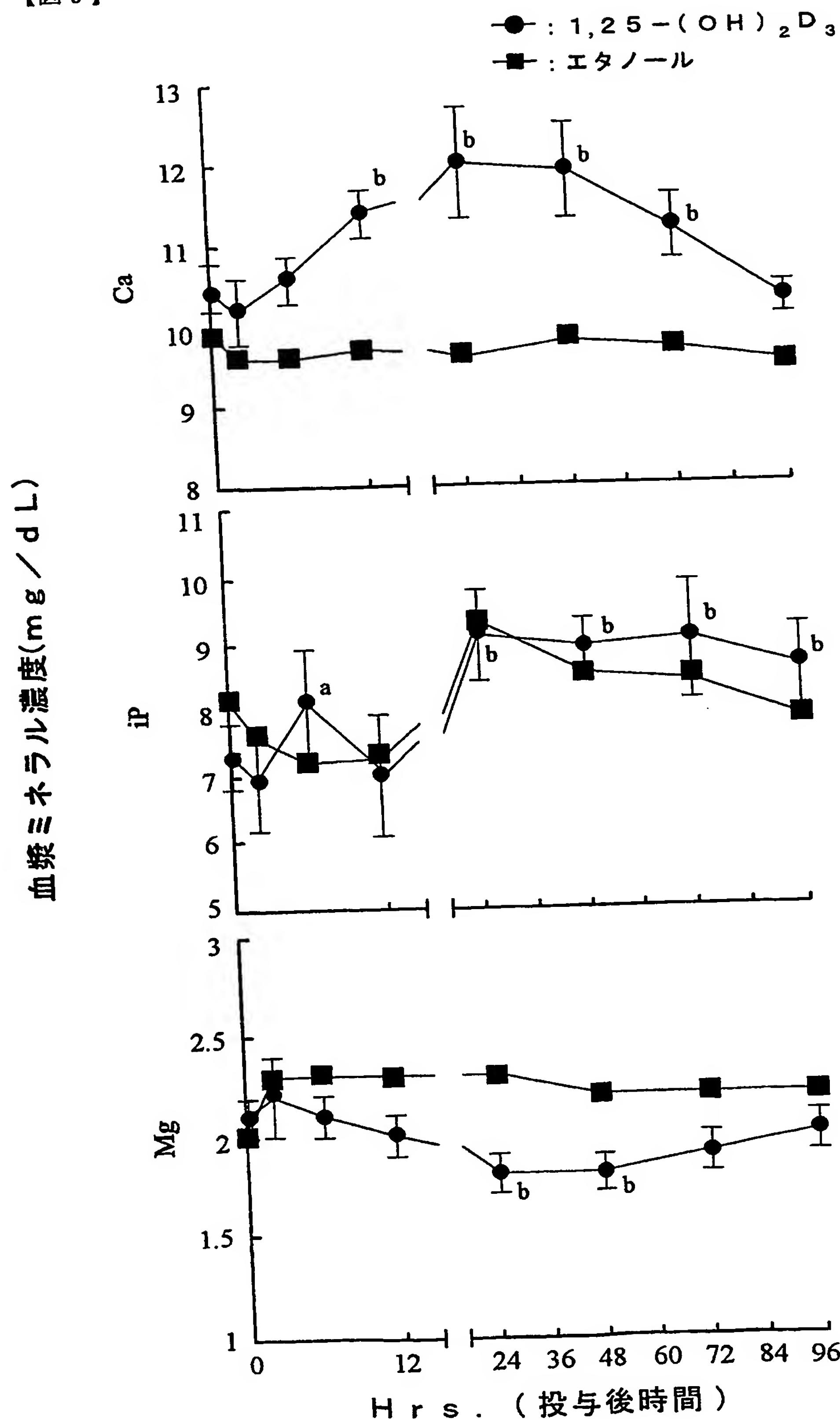
【図7】



【図8】



【図9】



【書類名】要約書

【要約】

【課題】 家畜哺乳動物、特に牛の低カルシウム血症の疾患を予防する方法を提供する。

【解決手段】 ビタミンD誘導体、特に 1α -ヒドロキシビタミンD₃および／または $1,25$ -ジヒドロキシビタミンD₃を家畜哺乳動物に経膣投与することを特徴とする低カルシウム血症の疾患を予防するビタミンD誘導体の投与方法。

【選択図】 なし

認定・付力口情幸及

特許出願の番号

特願2004-041202

受付番号

50400260093

書類名

特許願

担当官

森谷 俊彦

7597

作成日

平成16年 2月24日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000001915

【住所又は居所】 東京都中央区京橋1丁目5番8号

【氏名又は名称】 メルシャン株式会社

【代理人】

【識別番号】 100081086

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口

第2ビル7階 大家特許事務所

大家 邦久

【代理人】

【識別番号】 100117732

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口

第二ビル7階 大家特許事務所

小澤 信彦

【代理人】

【識別番号】 100121050

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口

第2ビル7階 大家特許事務所

林 篤史

特願2004-041202

出願人履歴情報

識別番号

[000001915]

1. 変更年月日

[変更理由]

住 所

氏 名

1990年 8月 8日

新規登録

東京都中央区京橋1丁目5番8号

メルシャン株式会社